Aus der Abteilung für klinische Immunologie des Universitätskrankenhauses
Erlangen-Nürnberg
(Vorstand: Professor Dr. med. F. Scheiffarth)

Wirkung und Speicherung von Gold bei der experimentellen Formalinarthritis der Ratte

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

GÜNTER SCHÖRG

aus Würzburg

1971

1971 № 100

Dekan: Professor Dr. med. W. Schiefer

Referent: Professor Dr. med. F. Scheiffarth

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Feb. 1971

Sonderdruck aus „Zeitschrift für Rheumaforschung"

Band 29 **Januar/Februar 1970** **Heft 1/2**

Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Abteilung für Klinische Immunologie des Universitätskrankenhauses Erlangen (Vorstand: Prof. Dr. F. Scheiffarth)

Wirkung und Speicherung von Gold bei der experimentellen Formalinarthritis der Ratte

Von F. Scheiffarth, H. W. Baenkler und G. Schörg [1])

Mit 2 Tabellen

(Eingegangen am 9. September 1969)

Goldsalze werden seit mehr als 40 Jahren bei der Behandlung der primär chronischen Polyarthritis eingesetzt. Der günstige Einfluß von Gold auf den Verlauf einer Arthritis konnte vielfach im Tierversuch nachgewiesen werden. Auch über die Anreicherung dieses Schwermetalls besonders in den erkrankten Gelenken wurde berichtet. Ungeklärt blieb, inwieweit der Goldgehalt der entzündeten Gelenke mit der therapeutischen Wirkung einhergeht. Dies sollte durch die vorliegenden Untersuchungen geklärt werden.

Material und Methode

Als Versuchstiere wurden erwachsene WISTAR-Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 250 g verwendet. Die Haltung erfolgte in üblicher Weise. Durch zweimalige Injektion von 0,2 ml einer 3,3 %igen Formalinlösung unter die Plantarfaszie im Abstand von 2 Tagen wurde bei allen Tieren eine Arthritis des benachbarten Sprunggelenkes erzeugt. Ihr Verlauf wurde durch Messung des Gelenkdurchmessers mit einem Tasterzirkel verfolgt.

Die Goldbehandlung bestand in der Injektion von 10 mg Gold [2])in die Oberschenkelmuskulatur in zweitägigem Rhythmus. Zur Messung des eingeschleusten Goldes wurde nach Injektion von AU^{181} in die Schwanzvene die Impulszahl über den Gelenken gemessen und aus der Aktivität auf die Goldmenge geschlossen. Zur genaueren Bestimmung wurden die Gelenke vom Rumpf getrennt.

Die Ratten wurden in 6 Serien zu je 12 Exemplaren eingeteilt. Die Serien A, B und C dienten der Verlaufskontrolle der Arthritis unter Goldapplikation. Serie A wurde nicht behandelt und war somit Kontrollgruppe, Serie B erhielt gleichzeitig mit der ersten Formalininjektion die erste Golddosis, während Serie C vor der Formalininjektion bereits 14 Tage mit Gold vorbehandelt war, d. h. zu Beginn der experimentell induzierten Arthritis 70 mg Gold erhalten hatte.

Die Serien D, E und F dienten zur Bestimmung der eingelagerten Goldmenge an AU^{181}, wobei Serie D ohne Goldbehandlung blieb und Serie E gleichzeitig mit der Formalininjektion die erste Goldinjektion erhielt. Serie F rekrutierte sich aus gesunden Tieren und diente zur Kontrolle der Methode.

Ergebnisse

Serie A (unbehandelte Tiere mit Formalinarthritis):

Bereits wenige Stunden nach der ersten Injektion mit Formalin war eine Schwellung der gesamten Hinterpfote zu erkennen. Nach der zweiten Injektion verstärkten sich die Veränderungen. Am 10. Tage bildete sich die Weichteilschwellung zurück, während gleichzeitig das Gelenk dicker wurde, wobei sich die darüber befindliche Haut livide verfärbte. Die Beugefähigkeit war deutlich eingeschränkt. Der Höhepunkt der beschriebenen Veränderungen lag zwischen dem 13. und 20. Tage. Nach dem 30. Tage bildete sich die Arthritis langsam zurück. Die livide Verfärbung wich dem

[1]) D 29
[2]) Auro-Detoxin, Fa. Wülfing-Düsseldorf

äußeren Bild eines normal durchbluteten Gelenkes. Die Gelenke wurden dagegen von den Tieren noch lange geschont. Nach Beendigung der Messungen am 71. Tage waren nur bei der Hälfte der Tiere die Gelenkerscheinungen vollständig zurückgegangen. Etwa ab dem 7. Tage war auch am entsprechenden Gelenk der anderen Extremität eine leichte Schwellung zu erkennen, die etwa 2—3 Wochen nachweisbar war.

Serie B (Formalinarthritis bei gleichzeitiger Goldbehandlung):
Auch hier entwickelte sich wenige Stunden nach der ersten Injektion mit Formalin eine allgemeine Schwellung der Rattenpfote. Nach Abklingen der Weichteilschwellung nahmen die Gelenkdruchmesser bis zu einem Höhepunkt am 7. Tage zu. Die Werte der Gelenkverdickung lagen deutlich unter denen der unbehandelten Serie. Nach dem 15. Tage war ein rasches Abklingen der Veränderungen zu erkennen, so daß am 25. Tage der Ausgangswert wieder erreicht war. Auch der Grad der Verfärbung und die Einschränkung der Beweglichkeit waren weniger ausgeprägt. Eine Begleitschwellung am entsprechenden Gelenk der Gegenseite war nicht zu beobachten.

Serie C (Formalinarthritis nach Goldvorbehandlung):
Nach den Injektionen mit Formalin entwickelte sich eine leichte Weichteilschwellung, welche die Gelenkschwellung zunächst maskierte. Sie bildete sich am 3. Tage zurück, während die Gelenkschwellung zu diesem Zeitpunkt das Maximum erreichte. Nach dem 17. Tage war eine erkennbare Verdickung des Gelenkes nicht mehr nachweisbar. Begleiterscheinungen wie die livide Verfärbung und Einschränkung der Beweglichkeit fehlten. Am Sprunggelenk des gesunden Beines wurde keine Gelenkschwellung beobachtet. Eine Zusammenstellung dieser Werte findet sich in Tab 1.

Serie D (Goldeinstrom bei Formalinarthritis ohne Goldbehandlung):
60 Minuten nach Injektion von AU^{181} in die Schwanzvene wurde in den arthritischen Gelenken im Verhältnis zu den gesunden eine um ca. 80 % gesteigerte Aktivität gemessen.

Serie E (Goldeinstrom bei Formalinarthritis mit Goldbehandlung):
Gegenüber der unbehandelten Arthritis war nach Injektion von AU^{181} in die Schwanzvene im erkrankten Gelenk lediglich ca. 16 % mehr Gold nachweisbar.

Tab. 1. Unterschiedliche Verlaufsformen der verschieden behandelten experimentellen Formalinarthritis mit statistischer Auswertung

	Durchschnittliche Dauer in Tagen	Durchschnittliche Gelenkschwellung (mm)	T-Wert	P-Wert
Arthritis ohne Goldbehandlung	(71)	3,958	4,911	<0,001
Arthritis m. gleich. zeitiger Behandlg.	17,1	1,625		
Arthritis mit vorzeitiger Behandlg.	12,0	0,792	5,274	<0,001

Serie F (gesunde Tiere):
Hier verteilte sich das injizierte AU[181] in beiden Sprunggelenke nahezu gleichmäßig. Die geringe Differenz von 1,9 % muß als Meßfehler aufgefaßt werden.

Eine Zusammenstellung der Werte findet sich in Tab. 2.

Tab. 2. Goldeinlagerung in erkrankten und gesunden Gelenken in verschiedenen Stadien mit statistischer Auswertung

	Goldeinlagerung in Gelenken krank : gesund	Überschuß im erkr. Gelenk	T-Wert	P-Wert
Arthritis ohne Goldbehandlung	1,802	80,2 %	3,000	0,01> >0,005
Arthritis mit Goldbehandlung	1,165	16,5 %		
gesunde Tiere	(1,019)	(1,9 %)	4,006	<0,001

Diskussion

Die Wirkung von Goldsalzen auf die experimentelle Formalinarthritis der Ratte steht außer Zweifel. Zugleich ist eine Dosisabhängigkeit insofern erkennbar, als die Arthritis durch Vorbehandlung mit Gold gegenüber dem Bild bei gleichzeitiger Behandlung nochmals abgeschwächt wird. Der Einfluß auf die Gelenkentzündung ist in mehrfacher Hinsicht gegeben: einmal treten die Veränderungen weniger stark auf, zum anderen ist die Dauer der erkennbaren Veränderungen abgekürzt, und schließlich wird durch Gold eine Begleitschwellung der anderen Extremität unterdrückt. Zugleich steht die Menge des eingeschleusten Goldes in Relation zum Aktivitätsgrad der Arthritis. Je aktiver der Gelenkprozeß ist, umso mehr Gold wird in das Gelenk eingebracht, so daß der Quotient aus den Durchmessern von erkranktem und gesundem Gelenk der gemessenen Impulszahl entspricht.

Der Angriffspunkt des Goldes wird allgemein im retikulohistiozytären System (RHS) vermutet. Dafür wird die Beobachtung angeführt, daß es bereits wenige Minuten nach i. v. Applikation von den Zellen des RHS vorwiegend in der Leber gerafft wird (6) (9). Neben einer daraus resultierenden Blockierung, die sich in einer herabgesetzten Antikörperbildung äußert (5), wird jedoch auch eine Stimulierung diskutiert, die sich aus dem vermehrten Auftreten von Histiozyten und Bindegewebszellen ableitet (8). Andere Untersucher hingegen fanden keine nennenswerte Beeinflussung (12). Als weitere mögliche Angriffspunkte werden das Hypophysen-Nebennierenrindensystem über eine gesteigerte Corticoidproduktion (4), eine herabgesetzte Enzymaktivität im Bindegewebe (3), ein stabilisierender Effekt auf die Lysosomen (7) und eine abschwellende Wirkung durch Diurese (5) genannt. Schließlich wird über eine gesteigerte Quervernetzung durch Einbau von Goldsalzen eine erhöhte Stabilität des Kollagen vermutet (1).

Die Untersuchungsergebnisse schließen einen Großteil der genannten Vermutungen über den Angriffspunkt des Goldes aus. Die vermehrte Gold-

ansammlung in entzündeten Gelenken von Versuchstieren wurde sowohl bezüglich des Gehaltes in der Synovialmembran als auch des Begleitergusses, dem Einstrom von Zellen des RHS zugeschrieben (2) (9) (11). Demnach führt die Injektion mit Formalin zunächst zu einer Anschoppung dieser Zellen. Es muß dabei mit neu einwandernden Zellen ein steter Austausch stattfinden. Die Gelenkentzündung geht schließlich zurück, wobei gleichzeitig der Nachschub gedrosselt wird. Bei der endgültigen Ausheilung ist der Gehalt an Zellen nicht mehr erhöht.

Unter Goldapplikation hingegen wird der Einstrom an Zellen des RHS gebremst, was sich in einer weniger ausgeprägten Einschleusung an AU^{181} äußert. Als äußeres Zeichen findet sich eine blande verlaufende Arthritis. Der Einwand, daß durch die Goldbehandlung die Absättigung der im Gelenk enthaltenen Zellen bereits abgeschlossen ist und diese nicht miterfaßt werden, wird durch die Tatsache des raschen Zellaustausches entkräftet (8). Zudem konnte eine therapeutische Wirkung auch durch Instillation von AU^{181} in die Gelenkflüssigkeit erzielt werden (10).

Die Deutung des Goldes als Stabilisator von Kollagen läßt sich mit den Ergebnissen nicht in Einklang bringen. Hier wäre zu erwarten gewesen, daß ein erhöhter Goldgehalt die Morbidität herabsetzt. Selbst eine Besetzung der Kollagenmoleküle vor Injektion von Radiogold würde die Ergebnisse nicht erklären können, da der Goldumsatz zu hoch ist als daß über einen längeren Zeitraum kein Neueinbau erfolgt. Die Vorstellung, daß der Effekt des Goldes auf einer Stabilisierung der Lysosomen besteht, kann aus den gleichen Gründen nicht bestätigt werden. Die Deutung der Goldwirkung über eine Diurese oder eine Wirkung über das Hypophysen-Nebennierenrindensystem muß auf Grund der Ergebnisse ebenfalls angezweifelt werden.

Somit lassen sich die Ergebnisse am ehesten durch die Goldwirkung über die Besetzung des RHS erklären. Die Abschwächung der Arthritis nach Goldbehandlung ist demnach Zeichen eines verminderten Zustromes an Zellen, wie es sich im Szintigramm nachweisen läßt. Die Wirkung von Goldsalzen kann in dieser Beziehung wesensmäßig mit der immunsuppressiven Therapie verglichen werden. Möglicherweise werden wie bei anderen Schwermetallen über eine Bindung mit SH-Radikalen Enzyme blockiert und der Zellstoffwechsel inhibiert.

Zusammenfassung

Durch Applikation eines Goldsalzes kann die experimentelle Formalinarthritis abgekürzt und abgeschwächt werden. Ebenso wird die Begleitreaktion am anderen Sprunggelenk unterdrückt. Dieser Effekt ist dosisabhängig. Die Menge an eingeschleustem Gold steht zugleich in Relation mit der Aktivität des Gelenkprozesses. Dies läßt sich am ehesten mit der Vorstellung in Einklang bringen, daß die Zellen des RHS Gold aufnehmen.

Summary

By application of a gold salt the experimental formalin arthritis can be shortened and diminished. As well the accompanying effect on the other ankle joint is suppressed. This effect depends on the dosis. The quantity of introduced gold is in relation to the activity of the joint process. This can most easily be shown in the fact that cells of the RHS absorb gold.

Literatur

1. Adam, M., Z. Rheumaforschg. **27**, 102 (1968). – 2. Bertrand, J. J., H. Waine and Cl. L. Christian, J. Lab. & Clin. Med. **23**, 1133 (1948). – 3. Bollett, A. J. and

A. SHUSTER, J. Clin. Invest. **39,** 1114 (1960). – 4. DOEBELI, S., Schw. Med. Wschr. **81,** 942 (1951). – 5. FREYBERG, R. H., Gold therapy for rheumatoid arthritis. In: J. L. HOLLANDER, Arthritis and allied conditions (Philadelphia 1967). – 6. GANZ, A. and M. BRUCER, J. Lab. & Clin. Med. **52,** 20 (1958). – 7. GOLDFISCHER, S., C. SMITH and D. HAMERMAN, Arthr. and Rheum. **10,** 281 (1967). – 8. KLEINSORGE, H., Goldsalze. In: Pathogenese und Therapie allergischer Reaktionen (Stuttgart 1966). – 9. LAWRENCE, J. S., Ann. Rheum. Dis. **20,** 341 (1961). – 10. MAKIN, M. and C. R. GORDON, J. Amer. Med. Ass. **188,** 725 (1964). – 11. MICHELAZZI, A., Gior. d. Clin. Med. **15,** 749 (1934). – 12. PERSELLIN, R. H., E. V. HESS and M. ZIFF, Arthr. and Rheum. **10,** 99 (1967).

Anschrift der Verfasser:
Prof. Dr. F. SCHEIFFARTH, Abteilung für klinische Immunologie des Universitätskrankenhauses,
8520 Erlangen, Krankenhausstr. 12.

L E B E N S L A U F

Ich, Günter Schörg, wurde am 29.August 1943 als Sohn des am 9.September 1943 gefallenen Hauptmanns Helmuth Schörg und seiner Ehefrau Karin, geb.Pickel, in Würzburg geboren. An meinem Heimat- und Wohnort Erlangen besuchte ich ab 1949 die Volksschule, ab 1953 das Humanistische Gymnasium und ab 1957 das Deutsche Gymnasium. An dieser Schule erhielt ich auch am 22.Juli 1964 das Reifezeugnis mit Großem Latinum. Im Wintersemester 1964/65 begann ich mein Studium an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg. Im Sommersemester 1965 wechselte ich, an der gleichen Universität, zum Medizinstudium über. Nach Vollendung des 5.Fachsemesters bestand ich im Herbst 1967 die ärztliche Vorprüfung.

Nach sechs klinischen Semestern meldete ich mich im Sommer 1970 zur ärztlichen Prüfung an, die ich am 4.Februar 1971 erfolgreich beendete.